

## Terapia com células CAR-T: uma nova perspectiva para o tratamento de neoplasias

CAR-T cell therapy: a new perspective for the treatment of neoplasms

Terapia con células CAR-T: una nueva perspectiva para el tratamiento de neoplasias

Rafaela Cabeda<sup>1</sup>, Bárbara Luiza Schilling Dreyer<sup>1</sup>, Georgia Baseggio Tagliari<sup>2</sup>, Isabelle Dalago Piccinin<sup>1</sup>, Isadora Angst Artus<sup>1</sup>, Júlia Iavorski dos Santos<sup>3</sup>, Laura Zin<sup>2</sup>, Mirelli Kettenhuber<sup>1</sup>, Nicole Reis Bresolin<sup>1</sup>, Gabriel Cabeda Spalding Alves<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Explorar e analisar os novos avanços relacionados à terapia CAR-T, destacando suas aplicações clínicas e estratégias para reduzir reações adversas. **Revisão bibliográfica:** A terapia CAR-T baseia-se em receptores de proteínas de fusão, os antígenos quiméricos (CAR), que são projetados para direcionar linfócitos T a antígenos expressos em células cancerígenas e em desordens autoimunes. Sendo atualmente um grande avanço no campo oncológico para o tratamento, principalmente, de neoplasias hematológicas como leucemias e linfomas. Entretanto, novos estudos já buscam expandir essa forma de tratamento para doenças autoimunes e tumores sólidos, sendo necessário, assim, um aprimoramento na engenharia genética para segurança desses tipos de intervenções. Um dos principais desafios na utilização dessa terapia é a necessidade de buscar uma forma de atenuar possíveis efeitos colaterais graves, principalmente a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. **Considerações finais:** Investigar e compreender a terapia com células CAR-T é crucial, pois essa abordagem tem mostrado taxas promissoras de resposta e sobrevida, especialmente em pacientes com tumores hematológicos. Portanto, essa terapia oferece uma nova esperança para aqueles que não respondem às terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia.

**Palavras-chave:** Neoplasias, Receptores, Linfócitos T.

### ABSTRACT

**Objective:** To explore and analyze the latest advances in CAR-T therapy, highlighting its clinical applications and strategies to reduce adverse reactions. **Literature review:** CAR-T therapy is based on fusion protein receptors, chimeric antigen receptors (CARs), designed to direct T lymphocytes to antigens expressed on cancer cells and in autoimmune disorders. Currently, it represents a significant breakthrough in the oncological field, particularly for the treatment of hematologic malignancies such as leukemias and lymphomas. However, recent studies are already exploring the expansion of this treatment modality to autoimmune diseases and solid tumors, necessitating advancements in genetic engineering to ensure the safety of these interventions. One of the primary challenges in using this therapy is the need to mitigate potential severe side effects, particularly cytokine release syndrome and neurotoxicity. **Final considerations:** Investigating and understanding CAR-T cell therapy is crucial, as this approach has shown promising response rates and survival, especially in patients with hematologic tumors. Therefore, this therapy offers new hope for those who do not respond to conventional treatments such as chemotherapy and radiotherapy.

**Keywords:** Neoplasms, Receptors, T lymphocytes.

<sup>1</sup> ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

<sup>2</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo – RS.

<sup>3</sup> Universidade do Contestado (UnC), Mafra - SC.

<sup>4</sup> Hospital Divina Providência (HDP), Porto Alegre - RS.

## RESUMEN

**Objetivo:** Explorar y analizar los últimos avances en la terapia CAR-T, centrándose en sus aplicaciones clínicas y estrategias para reducir reacciones adversas. **Revisión bibliográfica:** La terapia CAR-T se basa en receptores de proteínas de fusión, los receptores de antígenos quiméricos (CAR), diseñados para dirigir los linfocitos T hacia antígenos expresados en células cancerígenas y en trastornos autoinmunes. Actualmente, representa un avance significativo en el campo oncológico, especialmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas como leucemias y linfomas. Sin embargo, estudios recientes ya están explorando la expansión de esta modalidad de tratamiento a enfermedades autoinmunes y tumores sólidos, lo que requiere avances en la ingeniería genética para garantizar la seguridad de estas intervenciones. Uno de los principales desafíos en el uso de esta terapia es la necesidad de mitigar posibles efectos secundarios graves, especialmente el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad. **Consideraciones finales:** Investigar y comprender la terapia con células CAR-T es crucial, ya que este enfoque ha mostrado tasas prometedoras de respuesta y supervivencia, especialmente en pacientes con tumores hematológicos. Por lo tanto, esta terapia ofrece una nueva esperanza para aquellos que no responden a tratamientos convencionales como la quimioterapia y la radioterapia.

**Palabras clave:** Neoplasias, Receptores, Linfocitos T.

## INTRODUÇÃO

Os receptores de antígenos quiméricos (CARs) são proteínas projetados para guiar linfócitos T no combate a células cancerígenas e desordens autoimunes (CAPPELL KM e KOCHENDERFER JN, 2023). Esses receptores combinam anticorpos e receptores de células T, conferindo-lhes a capacidade de identificar e destruir células que expressam um antígeno-alvo específico, independentemente do complexo principal de histocompatibilidade. Essa abordagem resulta na ativação das células T e gera respostas antitumorais eficazes, ampliando significativamente as possibilidades terapêuticas no campo da oncologia.

Assim, essa terapia representa uma inovação notável na imunoterapia (YU H, et al., 2019; STERNER RC e STERNER RM, 2021). Desde seu desenvolvimento inicial, o tratamento com células CAR-T tem se mostrado particularmente eficaz em neoplasias hematológicas, como linfoma de grandes células B e leucemia linfoblástica aguda, oferecendo esperança a pacientes com tumores refratários que não respondem a terapias convencionais (SOUZA KS, et al., 2020). No entanto, o sucesso da terapia CAR-T depende de fatores como a capacidade de superar os mecanismos de resistência tumoral e a adaptação das células T ao microambiente imunossupressor do tumor. Além disso, a expansão dessa abordagem para outras condições, como doenças autoimunes, demanda avanços contínuos na engenharia genética, visando aumentar a especificidade dos CARs e reduzir os riscos de toxicidade associados ao tratamento (HUNTER BD e JACOBSON CA, 2019). Portanto, este estudo teve como objetivo investigar os avanços recentes na terapia CAR-T, com ênfase em suas aplicações clínicas, limitações e estratégias para a mitigação de reações adversas.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### Imunoterapia com as células CAR-T

Devido à sua natureza quimérica, os CARs combinam a especificidade dos anticorpos com a capacidade citotóxica dos linfócitos T, permitindo que esses linfócitos reconheçam e eliminem células que expressam antígenos-alvo específicos. Essa tecnologia foi inicialmente desenvolvida para tratar neoplasias hematológicas como linfoma de grandes células B e leucemia linfoblástica aguda (LLA), ao direcionar as células T para antígenos como o CD19, proteína que está presente na superfície de linfócitos B (CAPPELL KM e KOCHENDERFER JN, 2023). A ligação dos CARs aos antígenos expressos na superfície das células cancerígenas ocorre de forma independente do receptor do complexo principal de histocompatibilidade, o que resulta na ativação potente das células T e na amplificação da resposta antitumoral (YU H, et al, 2019; STERNER RC e STERNER RM, 2021). Contudo, o sucesso dessa abordagem depende não apenas da eficácia no direcionamento dos linfócitos T, mas também da capacidade de superar mecanismos de resistência tumoral, como a heterogeneidade antigênica e o microambiente imunossupressor do tumor (WANG Z, et al., 2017).

Recentemente, a terapia com células CAR-T tem sido explorada além da oncologia, especialmente em doenças autoimunes. Em modelos pré-clínicos, os CARs demonstraram potencial para redirecionar linfócitos T contra células autoimunes, sugerindo uma nova fronteira terapêutica para condições como o lúpus eritematoso sistêmico e a esclerose múltipla (RIET T e CHMIELEWSKI M, 2022; BOARDMAN A e SALLES G, 2023). A eficácia e a segurança dessa terapia em novos contextos, como doenças autoimunes, dependem de avanços contínuos na engenharia genética para aperfeiçoar a especificidade dos CARs e minimizar os riscos de toxicidade.

Estratégias como o desenvolvimento de CARs de quarta geração, que incluem módulos de segurança e reguladores da ativação, estão sendo investigadas para melhorar o perfil de segurança e permitir um controle mais preciso sobre a atividade das células T modificadas (SERMER D e BRENTJENS R, 2019; HOPFINGER G, et al., 2019).

### **Processamento das células CAR-T**

O processamento para a fabricação de células CAR-T começa com a coleta de leucócitos não estimulados do paciente, ou seja, células que ainda não passaram por nenhuma ativação intencional ou tratamento que alterasse seu estado natural. Essa coleta é realizada por meio de leucaférese de grande volume. A separação das células T pode ser feita de várias maneiras, como pela remoção de eritrócitos e contaminantes de plaquetas por gradientes de densidade, pela separação das células com base em tamanho e densidade, ou ainda pela eliminação de monócitos e isolamento de linfócitos. Após essa separação, as células T são transferidas para uma instalação de processamento celular, onde passam por um processo de enriquecimento e são incubadas, geralmente, com vetores virais que codificam o CAR (JOGALEKAR MP, et al., 2022).

Esses vetores penetram nas células T, introduzindo o RNA do CAR. Nesse contexto, o RNA é transcrito reversamente em DNA, que se recombina no genoma da célula T e resulta na incorporação permanente do gene CAR (MUNSHI PN e UJJANI C, 2019). Em resumo, as células T são coletadas do paciente e a partir disso são geneticamente modificadas para incluir receptores de antígeno, que combinam o fragmento variável de cadeia única de um anticorpo com os domínios de sinalização intracelular. Assim, eles podem reconhecer células tumorais que expressam um antígeno associado a um tumor. Após a transferência gênica, as células T modificadas pelo CAR são, então, expandidas *ex vivo* e preparadas como um produto de infusão intravenosa farmacêutica.

Posteriormente a coleta de sangue e a fabricação do produto de célula CAR-T específico, as células são congeladas e entregues ao centro de tratamento, onde são descongeladas e infundidas no paciente. O monitoramento após a infusão é fundamental para que seus efeitos colaterais sejam controlados prontamente. Dentre eles, a tempestade de citocinas pode gerar febre, hipotensão e dispnéia, enquanto a neurotoxicidade pode gerar convulsão, confusão e afasia (SOARES JEP, et al., 2022).

O processo de fabricação tem um impacto significativo na segurança e eficácia do tratamento. Nesse contexto, a seleção de células T CD4 e CD8 positivas após a aférese durante a fabricação tem demonstrado melhorar a eficácia das células CAR-T. No entanto, esse processo também pode resultar em um aumento das toxicidades inflamatórias associadas à terapia. A toxicidade desta terapia pode variar amplamente devido a diversos fatores, como a heterogeneidade dos pacientes, a carga tumoral basal, a dose de células CAR-T administrada, e diferenças no material inicial para produtos autólogos ou no processo de fabricação.

Por outro lado, os avanços nas ferramentas de edição de genoma nos últimos anos têm possibilitado modificações mais precisas e eficazes em células primárias. Essas melhorias permitem a incorporação de uma variedade de modificações nas células T durante o processo de fabricação das células CAR-T, o que pode potencialmente aprimorar a segurança e a eficácia dessa terapia (FISCHER J e BHATTARAI N, 2021).

### **Benefícios Clínicos**

Essa imunoterapia tem demonstrado sucesso notável no tratamento de neoplasias hematológicas, incluindo leucemia linfoblástica aguda e linfoma não-Hodgkin de células B. Os resultados são especialmente promissores em pacientes com tumores refratários que não responderam a tratamentos convencionais. A

taxa de sobrevida após 12 meses de tratamento com CAR-T varia de 50% a 70%. Após três meses de terapia, 80% dos pacientes alcançaram remissão completa, e aproximadamente 40% daqueles que estavam em remissão parcial progrediram para remissão completa (HOPFINGER G, et al., 2019).

Um estudo realizado em uma única instituição investigou o uso de células CAR-T direcionadas especificamente contra o CD19, em 53 adultos previamente submetidos a tratamento intensivo com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante ou refratária. Os resultados revelaram uma taxa de remissão completa (RC) de 83%. Após um acompanhamento médio de 29 meses, observou-se uma sobrevida livre de eventos (SLE) média de 6 meses e uma sobrevida global (SG) média de 13 meses. Pacientes que apresentaram uma carga tumoral reduzida ( $20 < 5\%$  de blastos na medula óssea) antes do tratamento obtiveram resultados significativamente melhores, com SLE mediana de 11 meses e SG mediana superior a 12 meses, em comparação com aqueles com maior carga tumoral ou doença extramedular, cuja SG mediana foi de 12 meses (PARK JH, et al., 2018).

Da mesma maneira, outro estudo clínico avaliou a eficácia das células CAR-T direcionadas ao CD19, projetadas utilizando o vetor lentiviral CTL019, em uma coorte de 30 crianças e adultos com LLA recidivante ou refratária. Entre os participantes, 10% tinham doença predominantemente refratária e 60% haviam sofrido recidiva após transplante alogênico. Nesse grupo, alcançou-se uma taxa de RC de 90%, com uma sobrevida livre de eventos estimada em 67% aos seis meses e uma taxa de sobrevivência global de 78% (MAUDE SL, et al., 2014). Além disso, essa terapia tem mostrado taxas de resposta promissoras em linfomas. Os resultados variam com base no subtipo específico de linfoma e nas características da doença. Nesse sentido, respostas e remissões duráveis são observadas em pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivante, especialmente em casos resistentes aos tratamentos padrão, mostrando resultados promissores particularmente para linfomas agressivos de células B.

Estudos revelaram que, no linfoma de células B grandes, essa imunoterapia produziu uma taxa de sobrevida geral de 42% em 2 anos e uma taxa de sobrevida livre de progressão de 29%, sugerindo a possibilidade de respostas terapêuticas sustentadas em alguns pacientes. Em pacientes com linfoma folicular, intervenções CAR-T direcionadas ao CD19 ou CD20 demonstraram frequências elevadas de respostas duráveis, particularmente entre aqueles com recidiva precoce e doença refratária. Assim, a terapia CAR-T apresenta um caminho promissor no tratamento do linfoma, com investigações em andamento para mitigar suas limitações inerentes (HU B, et al., 2024).

Essa terapia é um tratamento imunoterapêutico inovador contra neoplasias e tumores e mostrou resultados positivos principalmente em doenças hematológicas malignas. Em comparação com terapêuticas convencionais, como quimioterapia e radioterapia, essa terapia demonstra sucesso e melhores resultados no tratamento, visto que os efeitos colaterais podem ser controlados. Oferece tratamento mais seguro em relação a terapias convencionais e mostrou-se eficaz no controle de doenças hematológicas (MAUDE SL, et al., 2015; LEE DW, et al., 2015).

Evidencia-se eficácia promissora no âmbito clínico e inúmeros benefícios a pacientes com câncer com a terapia de células CAR-T. No entanto, esse traz efeitos colaterais que precisam ser gerenciados cuidadosamente e revertidos o mais rápido possível, para garantir a segurança do paciente e eficácia do tratamento. Dessa forma, é necessário identificar de forma rápida, classificar a gravidade do risco adverso e intervenção o mais breve possível para toxicidade aguda, por exemplo (OLUWOLE OO, et al., 2023).

### **Reações adversas**

As terapias com células CAR-T podem levar a reações adversas como síndrome de liberação de citocinas (SRC), neurotoxicidade, cardiomiopatias, hepatotoxicidade e distúrbios pupilares, com tempos de início e toxicidades associadas variados (HUNTER BD e JACOBSON CA, 2019). A Síndrome de liberação de Citocinas é uma preocupação significativa associada a essa terapia, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios que podem levar a complicações graves. Estudos têm explorado estratégias para mitigar a SRC, como a utilização de células T autorreguladoras que secretam inibidores de citocinas para reduzir a gravidade da SRC e, ao mesmo tempo, aumentar a eficácia da terapia. No geral, compreender os

mecanismos dessa síndrome, marcadores preditivos e abordagens inovadoras, como células T autorreguladoras, são cruciais para melhorar a segurança e a eficácia da terapia, destacando os riscos potenciais e enfatizando a importância da avaliação pré-clínica da segurança (ZHANG S, 2023).

A neurotoxicidade representa uma forma prevalente de toxicidade observada após a terapia com células CAR-T. Uma ampla gama de manifestações foi documentada, abrangendo sintomas que vão desde dores de cabeça até encefalopatia, também conhecida como síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS). Fatores como lesão renal aguda e sepse aumentam o risco de ICANS em pacientes com essa terapia. Nesse contexto, os mecanismos envolvidos nesse processo permanecem obscuros, mas os possíveis contribuintes incluem comprometimento da barreira hematoencefálica e aumento dos níveis de citocinas, enfatizando a necessidade de estratégias de gerenciamento precisas para aumentar a segurança e a eficácia das terapias CAR-T. (ADKINS S, 2019).

Embora essa terapia seja amplamente documentada por suas reações adversas, como SCR, neurotoxicidade, cardiomiopatias, hepatotoxicidade e distúrbios pupilares, é crucial destacar os avanços nas abordagens de tratamento que visam mitigar esses efeitos adversos de maneira eficaz. Ensaios clínicos em andamento estão explorando estratégias inovadoras, como o uso de biomarcadores para prever e gerenciar proativamente possíveis efeitos colaterais, o que abre caminho para abordagens ainda mais personalizadas e direcionadas no uso de células CAR-T no futuro.

Identificando biomarcadores específicos associados a reações adversas, será possível ajustar os planos de tratamento para minimizar os riscos e otimizar os resultados terapêuticos para cada paciente em tratamento com essa terapia. Ao adaptar as intervenções com base nos perfis individuais dos pacientes, os profissionais de saúde podem maximizar os benefícios da terapia com essas células, reduzindo simultaneamente os riscos de eventos adversos graves. Essas iniciativas de medicina de precisão têm um grande potencial para melhorar a segurança e a eficácia dessa inovadora modalidade de tratamento contra o câncer (CHOW VA, et al., 2018).

### **Avanços e Limitações**

A combinação de células CAR-T com outras terapias, como anticorpos bloqueadores, mostra grande potencial para aprimorar os efeitos antitumorais, especialmente diante da complexidade e heterogeneidade dos tumores (ZHANG BL, et al, 2016). No entanto, um desafio significativo reside na limitada disponibilidade de antígenos específicos em tumores sólidos, o que dificulta a eficácia das células CAR-T. Além disso, é necessário realizar mais estudos para entender melhor o impacto de outras terapias nas toxicidades inflamatórias associadas às células CAR-T, como no caso do siltuximabe, que se liga e remove da circulação a interleucina 6 (IL-6), a qual caracteriza-se por ser uma citocina multifuncional envolvida em respostas inflamatórias.

Enfrentar esses desafios por meio de estratégias inovadoras e medidas de segurança é crucial para aumentar a eficácia e a segurança da terapia com células CAR-T quando combinada com outras imunoterapias (FISCHER J e BHATTARAI N, 2021). Avanços recentes na terapia com células CAR-T resultaram no desenvolvimento de novas gerações das mesmas, com capacidades aprimoradas e avanços tecnológicos significativos. Essas novas gerações incluem células com melhora da persistência por conta da expressão de citocinas como interleucina 2 (IL2), interleucina 7 (IL7) e interleucina (IL15), além da regulação positiva de sinais proliferativos ou antiapoptóticos.

Ademais, os pesquisadores se concentraram em otimizar a geração de células CAR-T para melhorar a resposta antitumoral, utilizando estratégias como combinação de agentes farmacêuticos e quimioterapia condicionante com as células CAR-T para aumentar a eficiência. Devendo ser administradas precocemente no tratamento da doença, para maiores taxas de sucesso (JOGALEKAR MP, et al., 2022). Em virtude de sua recente introdução na prática médica, o acesso apresenta desafios devido à disponibilidade limitada em centros certificados por fatores geográficos e socioeconômicos (TRABOLSI A, et al., 2024). Ademais, a terapia CAR-T possui um custo muito elevado, sendo estimado em US\$454.611 para um único tratamento hospitalar. Os esforços para ampliar o acesso dos pacientes a essa terapia incluem a reestruturação dos modelos de

pagamento e reembolso, considerando as evidências clínicas e determinando o valor geral da terapia (BOARDMAN A e SALLES G, 2023).

### **Células CAR-T para o tratamento de neoplasias sólidas**

A terapia CAR-T tem demonstrado grande potencial, especialmente no tratamento de malignidades hematológicas. A combinação dessa abordagem com outras terapias têm ampliado sua eficácia. No entanto, sua aplicação em tumores sólidos ainda enfrenta desafios significativos, como a heterogeneidade tumoral e a resistência à terapia (SOARES JEP, et al., 2022).

A utilização dessa terapia para o tratamento de neoplasias sólidas tem-se tornado uma alternativa nos últimos anos. Isso se deu pela observação de uma elevada taxa de desenvolvimento de problemas de saúde crônicos por conta de toxicidades relacionadas ao tratamento com utilização de quimioterapia e radioterapia, principalmente em casos pediátricos. Entretanto, apesar dos sucessos em malignidades hematológicas, os desafios na utilização de CAR-T em tumores sólidos persistem, pois os mesmos apresentam uma complexidade na detecção de um antígeno alvo perfeito e um microambiente tumoral hostil (TME), pois diferentemente dos tumores hematológicos, nesses casos as células CAR-T devem superar o estroma tumoral e a vasculatura anormal que dificultam a penetração e direcionamento das mesmas (GUZMAN G, et al., 2023).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia com células CAR-T representa um avanço significativo no tratamento de neoplasias, especialmente em neoplasias hematológicas como leucemia linfoblástica aguda e linfoma não-Hodgkin de células B. Essa abordagem inovadora oferece nova esperança para pacientes com tumores refratários a tratamentos convencionais, demonstrando taxas promissoras de resposta e sobrevida. A terapia CAR-T funciona modulando linfócitos T para atacar antígenos específicos em células cancerígenas, resultando em respostas antitumorais eficazes e duradouras em muitos casos. Contudo, a terapia enfrenta desafios significativos, como a complexidade e o alto custo de fabricação, que limitam sua acessibilidade. Além disso, pode causar efeitos adversos graves, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade, que necessitam de gerenciamento cuidadoso. A aplicação em tumores sólidos também apresenta desafios, devido à diversidade e ao ambiente hostil desses tumores, dificultando a eficácia. Portanto, é crucial otimizar os processos de fabricação para reduzir custos, desenvolver estratégias para minimizar efeitos colaterais e explorar novos alvos terapêuticos. Esses avanços são essenciais para aumentar a eficácia e segurança da terapia CAR-T, ampliando suas aplicações e beneficiando mais pacientes com diferentes tipos de câncer.

### **REFERÊNCIAS**

1. ADKINS S. CAR T. Cell Therapy: Adverse Events and Management. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 2019; 10(3): 21–28.
2. BOARDMAN A e SALLES G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. *Hematological oncology*, 2023; 41(1): 112–118.
3. CAPPELL KM e KOCHENDERFER JN. Resultados de longo prazo após terapia com células T CAR: o que sabemos até agora. *Nature reviews. Clinical oncology*, 2023; 20(6): 359–371.
4. CHOW VA, et al. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2018; 132(8): 777–781.
5. FISCHER BN. cell therapy: Mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities. *Frontiers in immunology*, 2021; 12: 693016.
6. GUZMAN G, et al. CAR-T Therapies in Solid Tumors: Opportunities and Challenges. *Current Oncology Reports*, 2023; 25: 479–489.
7. HOPFINGER G, et al. CAR-T cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: Hype and hope. *HemaSphere*, 2019; 3(2): 185.
8. HU B, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for aggressive B-cell lymphomas. *Frontiers in oncology*, 2024; 14: 1394057.

9. HUNTER BD e JACOBSON CA. CAR T-cell associated neurotoxicity: Mechanisms, clinicopathologic correlates, and future directions. *Journal of the National Cancer Institute*, 2019; 111(7): 646–654.
10. JOGALEKAR MP, et al. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments, 2022; 10: 3389.
11. LEE DW, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, 2015; 385(996): 517–528.
12. MUNSHI PN e UJJANI C. The acceleration of CAR-T therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Hematological oncology*, 2019; 37(3): 233–239.
13. MAUDE SL, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *The New England journal of medicine*, 2014; 371 (16): 1507–1517.
14. MAUDE SL, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(26): 4017-23.
15. OLUWOLE OO, et al. Navegando pelos desafios: Gestão eficaz de toxicidades em terapias com células T CAR. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2023; 21: 6–8.
16. PARK JH, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*, 2018; 378 (5): 449–459.
17. RIET T e CHMIELEWSKI M. Regulatory CAR-T cells in autoimmune diseases: Progress and current challenges. *Frontiers in immunology*, 2022; 13: 934343.
18. SERMER D e BRENTJENS R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematological oncology*, 2019; 37(1): 95–100.
19. SOARES JEP, et al. Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para combater neoplasias malignas. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2022; 32.
20. SOUZA KS, et al. Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda. *Research, Society and Development*, 2020; 9(11): 72891110372.
21. STERNER RC e STERNER RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal*, 2021; 11(4): 69.
22. TRABOLSI A, et al. Bispecific antibodies and CAR-T cells: dueling immunotherapies for large B-cell lymphomas. *Blood cancer journal*, 2024; 14(1): 27.
23. YU H, et al. CART cell therapy for prostate cancer: status and promise. *OncoTargets and therapy*, 2019; 12:391–395.
24. WANG Z, et al. Current status and perspectives of chimeric antigen receptor modified T cells for cancer treatment. *Protein Cell*, 2017; 8(12): 896-925.
25. ZHANG S. Current clinical outcome of CD19/CD22 dual-targeting CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 2023; 54: 264–279.
26. ZHANG BL, et al. Hurdles of CAR-T cell-based cancer immunotherapy directed against solid tumors. *Science China Life Sciences*, 2016; 59(4): 340–348.